

FR 8903320

CEA CEN-SACLAY
Service de Documentation
Groupe "Traductions"
91191 GIF sur YVETTE CEDEX

CEA-TR- 2373

M1

Y
A

Cette traduction est fournie à titre bénévole et strictement réservée à l'usage privé du destinataire pour les besoins de sa documentation. Il ne peut la reproduire, ni la publier sans l'accord de l'auteur. La responsabilité du Commissariat à l'Énergie Atomique ne saurait être engagée en cas de non respect des conditions ci-dessus définies.

ETUDE SUR LA PREPARATION
DE COMPOSES INDICATEURS RADIOMARQUES

I. Composés organiques du brome marqués avec du ⁸²Br

OTTO R.

TRADUCTION DE : 11 pages

TRADUIT DE : l'allemand en mai 1988

A PARTIR DE : Isotopenpraxis 9(5), 1973, pp. 163-165

Traducteur : M. MONFORTE

N° D'ENREGISTREMENT : 1.793.0

ETUDE SUR LA PREPARATION DE COMPOSES INDICATEURS RADIOMARQUES
I. COMPOSES ORGANIQUES DU BROME MARQUES AVEC DU ^{82}Br .

R.Otto

(Institut Central pour la Recherche sur les Isotopes et les Rayonnements de l'Académie des Sciences de la RDA)

Le présent travail décrit une méthode simple qui permet de préparer des composés organiques du brome marqués avec du ^{82}Br à partir d'oléfines et d'obtenir des rendements chimiques et radiochimiques de 75 à 95 % avec les activités spécifiques nécessaires. L'agent de bromuration utilisé est du dibromure de dioxanne qui est obtenu par échange d'isotopes avec du Na^{82}Br , K^{82}Br ou $\text{NH}_4^{82}\text{Br}$ avec addition de $\text{R}_2\text{NH} \cdot \text{H Br}$. La méthode convient aussi pour la bromuration de cétones et d'aldéhydes non acétalisés, d'hydrocarbures aromatiques, de phénols, d'hétérocycles réactifs et d'amines, les rendements obtenus n'étant toutefois que de 50 % au maximum sur la base de l'équation de conversion.

I. INTRODUCTION

Les problèmes du transport et de la répartition de matière, qui peuvent être résolus grâce à la technique des traceurs, sont multiples. En effet, les milieux devant être marqués peuvent revêtir une forme gazeuse, liquide ou solide et être de nature minérale ou organique. De même le type et l'énergie des rayons émis ainsi que la période de demi-vie de la source de rayonnement jouent un rôle essentiel dans le choix du traceur car les milieux peuvent ne pas être immédiatement accessibles et les durées des essais peuvent aussi être très différentes. Il est donc nécessaire, pour résoudre les problèmes spécifiques de la fabrication des radiotraceurs, de posséder des méthodes de routine correspondantes. Lors du choix et de l'élaboration de ces méthodes il faut notamment veiller:

1. à posséder uniquement des composés radiomarqués inorganiques (cu aussi organiques) simples pour la transformation en composés indicateurs adaptés à la phase spécifique,
2. à ce que la transformation soit autant que possible une réaction dans un ballon à une tubulure ou que la réaction avec le produit de départ radiomarké se produise si possible au niveau du dernier étage,

3. à ce qu'un rendement d'activité élevé soit atteint (>60%),
4. à ce que des activités puissent aussi être traitées dans la gamme jusqu'à 100 m-Ci,
5. à ce que le traitement des mélanges réactionnels puisse être effectué de façon simple, rapide et sûre (radioprotection) et
6. à ce qu'il soit possible de synthétiser, d'après une méthode standard, une palette de composés ayant différentes propriétés chimiques et physiques.

Le ^{82}Br ($t_{1/2} = 36\text{h}$; $E_{\gamma} = 0,55-1,47\text{ MeV}$) est un radionucléide fréquemment utilisé pour les études techniques avec des traceurs; il est commercialisé comme bromure sous forme de sels alcalins ou de sels d'ammonium ou bien sous forme de quelques composés du brome moins organiques tels que le bromure d'éthyle, le bromure de méthylène, le bromobenzène ou l'acide acétique de brome. L'expérience prouve que ces quelques composés ne suffisent pas pour l'étude des problèmes soulevés. Le marquage des huiles végétales et minérales avec du ^{82}Br a été étudié notamment par M. Michailov et H. Sorantin /1/. Les auteurs prennent comme point de départ du $\text{NH}_4^{82}\text{Br}$ et utilisent comme agent de bromuration du $^{82}\text{BrCl}$ ou du ^{82}Br de brome élémentaire. Nous décrivons ci-après une méthode simple qui permet de préparer une série de composés organiques du brome marqués avec du ^{82}Br et ayant des propriétés très différentes.

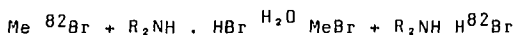
2. DESCRIPTION DE LA METHODE

L'addition de brome élémentaire est une réaction caractéristique de la liaison double C-C. Elle est la méthode de

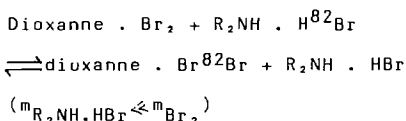
préparation la plus importante pour la fabrication de dibromures vicinaux. En règle générale, on mélange un composé oléfinique ou une solution de ce composé avec du brome élémentaire. Mais en raison de la forte volatilité du brome élémentaire, l'utilisation de cette méthode pour le marquage avec du radiobrome ne saurait être recommandée sans quelques réserves si elle ne s'accompagne pas d'un appareillage important. Dans le cas présent, le complexe dibromure de dioxanne (DDB, $C_4H_8O_2 \cdot Br_2$) qui a été trouvé par A.F.Faworski /2/ et qui possède un point de fusion de $64^\circ C$ semble être l'agent de bromuration le mieux approprié. Il peut par exemple être utilisé dans du dioxanne servant de solvant non seulement pour la bromuration de composés non saturés /3/, mais aussi pour la bromuration de cétones et d'aldéhydes non acétalisés /4 à 10/, d'hydrocarbures aromatiques et de phénols /11-14/, d'amines aromatiques /12,15/, d'hétérocycles réactifs /12,16/ et de stéroïdes /17,18/. On obtient déjà une dissolution du complexe dans le dioxanne lorsqu'on fait couler du brome élémentaire dans le dioxanne.

Mais le brome élémentaire radioactif destiné à la fabrication d'un complexe contenant du ^{82}Br pour une synthèse du traceur n'est pas immédiatement disponible. Cependant la littérature /19,20/ indique qu'il se produit un échange des isotopes de brome entre les ions de bromure et le brome élémentaire; ainsi, on peut de cette façon obtenir du brome élémentaire radiomarké dans la mesure où le $Na^{82}Br$, le $K^{82}Br$ et le $NH_4^{82}Br$ sont courants dans le commerce. Ces sels se dissolvent dans le dioxanne anhydre dans lequel le DDB peut être mis en réaction, mais dans de très faibles proportions; il faut

s'attendre à ce que, dans ces conditions, il n'y ait pas d'échange d'isotopes de brome, ou bien un échange très lent ou peu reproductible. Mais si l'on mélange du MeBr (Me $\hat{=}$ Na, K ou NH₄) avec de l'hydrobromure de di-ou trialkylammonium en solution aqueuse, il se produit un échange de brome instantané au cours duquel l'équilibre d'échange peut être différé par le biais d'un excédent en hydrobromure de di-ou trialkylammonium (p.ex. ${}^m_{R_2}NH.HBr \gg {}^m_{Me}Br$) au profit de celui-ci.

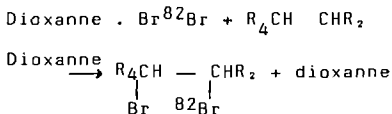


Les hydrobromures de di-ou trialkylammonium sont facilement solubles dans du dioxanne, on peut donc compter sur un échange d'isotopes de brome avec du brome élémentaire ou du DDB qui conduit à du DDB marqué.



On a donc par principe pour la synthèse de composés marqués la possibilité suivante:

Na⁸²Br, K⁸²Br ou NH₄⁸²Br et R₂NH · HBr ou R₃N · HBr sont dissous ensemble dans l'eau et celle-ci est à nouveau évaporée. On mélange le résidu avec une solution de DDB dans du dioxanne et grâce à l'addition de la substance à bromer on obtient la réaction avec l'agent de bromuration actif dans le même réacteur.



3. ETUDE EXPERIMENTALE POUR LE DEVELOPPEMENT DE LA METHODE

1. Pour contrôler le mode opératoire proposé on a fait réagir du styrolène avec du DDB qui a été fabriqué différemment par addition de $K^{82}Br$ ou $Na^{82}Br$ afin d'obtenir, à partir du rendement d'activité dans le dibromure de styrolène, des informations sur le déroulement de l'échange d'isotopes de brome nécessaire à la préparation du DDB marqué avec du ^{82}Br . La réaction a été opérée avec et sans addition d'hydrobromure diéthylammonium. La réaction avec le styrolène s'est produite immédiatement, 3 ou 24 heures après addition du brome élémentaire. Les résultats indiqués au tableau 1 montrent que l'addition de 0,001 mole d'hydrobromure diéthylammonium permet d'obtenir des rendements d'activité élevés tandis que les rendements sans cette addition sont bien plus faibles et varient fortement (les rendements chimiques étaient de l'ordre de 96,0 à 98,5 %), ce qui signifie que l'échange d'isotopes de brome entre l'hydrobromure diéthylammonium et le brome élémentaire ou le DDB dans du dioxane est très complet et donc que la méthode décrite convient pour le marquage.
2. Les modes opératoires indiqués dans la littérature exigent un refroidissement à 0°C du composé organique introduit et une lente addition du DDB. Après les premiers essais, on a obtenu des rendements médiocres (<60%) lors de la mise en oeuvre de l'agent de bromuration avec refroidissement et addition de la substance à bromer. La réalisation d'essais sans refroidissement a donné lieu à une augmentation des rendements jusqu'à 60 à 80%, ces rendements variant toutefois

fortement. Les séries d'essais ont montré qu'un dépassement de la température des mélanges réactionnels de 40°C, qui peut être provoqué par une addition trop rapide du DDB, ne permet d'atteindre que de faibles rendements de l'ordre de 60 %. D'autre part, le rendement dépend fortement de la teneur en eau dans le dioxanne; pour une teneur en eau de quelques pour cent on obtient des rendements de seulement 50 à 70 %.

3. Les séries d'essais ont montré que les rendements sont influencés par la quantité et aussi par la nature de l'hydrobromure de di-ou trialkylammonium présent dans le mélange réactionnel.

lors d'essais avec des quantités de 0,1 mole de cyclohexène, essais au cours desquels le type et la quantité d'hydrobromure ont été changés, on a obtenu les rendements indiqués au tableau

2. Les résultats permettent de conclure que des additions de 100 à 150 mg d'hydrobromure diéthylammonium ($\approx 0,001$ m) fournissent des rendements optimaux avec des quantités de 0,1 mole de cyclohexène.

4. MODE OPERATOIRE GENERAL

Pour le marquage de composés non saturés, on peut déduire de tout ce qui vient d'être dit le mode opératoire suivant: on verse dans un ballon à 3 tubulures de 500 ml, doté d'un agitateur, d'une ampoule à brome et d'un réfrigérant à reflux, 0,10 à 0,15 g d'hydrobromure diéthylammonium ainsi que le NaBr (KBr ou NH_4Br) marqué avec du ^{82}Br et généralement présent sous forme aqueuse et enfin 5 ml de H_2O pour compléter la dissolution des constituants. Puis on évapore l'eau

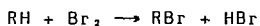
jusqu'à siccité, on mélange le résidu d'évaporation avec une solution de DDB préparée à partir de 120 ml de dioxanne anhydre et 16 g (0,1 mole) de brome élémentaire et on agite pendant 10 minutes. Ensuite on ajoute environ 0,1 mole du composé non saturé dans 35 ml de dioxanne tout en agitant jusqu'à ce qu'on obtienne une décoloration du mélange réactionnel. (La température ne doit pas dépasser 40°C).

Pour la séparation de la substance marquée on agite le mélange réactionnel avec 300 ml d'eau ou une solution de NaCl à 3 %. Si l'on obtient un produit réactionnel liquide on sépare la phase organique et on procède à 1 ou 2 lavages avec 100 ml d'eau. Le produit brut obtenu est généralement utilisable sans épuration ultérieure. On recueille un produit réactionnel cristallin avec 100 à 200 ml d'éther, on lave l'extrait 1 à 2 fois avec 100 ml d'eau, on le sèche ensuite avec du CaCl₂ ou du NaSO₄ et on évapore l'éther. Dans de nombreux cas le produit brut marqué peut déjà être utilisé comme composé indicateur sans recristallisation ultérieure.

5. CONCLUSION

Plusieurs dibromures marqués avec du ⁸²Br ont été préparés, à partir de composés oléfiniques, suivant le présent mode opératoire et des rendements aussi bien chimiques que radiochimiques de 75 à 95 % ont été obtenus. Les quelques résultats expérimentaux indiqués au tableau 3 prouvent que la méthode décrite convient parfaitement à la préparation d'une palette de traceurs marqués au ⁸²Br. Des essais ont été effectués dans la plage μCi à mCi .

Lorsqu'on effectue une bromuration de cétones et d'aldéhydes non acétalisés, d'hydrocarbures aromatiques et de phénols ainsi que d'amines aromatiques, le rendement en ^{82}Br ne peut être au maximum que de 50 % conformément à l'équation



ce qui est toutefois encore acceptable compte tenu de la simplicité de la méthode et du bas prix des composés de départ.

L'auteur remercie Monsieur le Professeur H.Koch pour l'intérêt constant qu'il a témoigné pour ce travail ainsi que Monsieur P.Theml, ingénieur chimiste, pour son aide lors de l'examen de la littérature; l'auteur remercie également l'Isocommerz, Leiteinrichtung für Isotopen-und Strahlentechnik, Berlinbuch, pour avoir encouragé l'étude de cette thématique.

TABLEAUX ET FIGURES

Tableau 1: bromuration du styrolène avec du DDB (quantité: 0,1 m)

- 1 Quantité de DDB
 - 2 Addition du styrolène
 - 3 Rendement d'activité en %
 - 4 Immédiatement
 - 5 Au bout de 3 heures
-

Tableau 2: Bromuration du cyclohexène avec du DDB-⁸²Br

- 1 Hydrobromure
 - 2 Hydrobromure en mg
 - 3 Rendement chimique en %
 - 4 Rendement radiochimique en %
 - 5 Hydrobromure diéthylammonium
 - 6 hydrobromure di-n-butylammonium
 - 7 Hydrobromure triméthylammonium
-

Tableau 3: bromuration de composés non saturés avec du DDB-⁸²Br

- 1 Produit de départ
 - 2 Produit final
 - 3 Rendement chimique en %
 - 4 Rendement radiochimique en %
 - 5 Cyclohexène
 - 6 Styrolène
 - 7 Acroléine
 - 8 Acide méthacrylique
 - 9 Nitrile acrylique
 - 10 1-hexène
 - 11 Bromure allylique
 - 12 ⁸²Br-cyclohexane-1,2-dibromique
 - 13 ⁸²Br-dibromure-styrène
 - 14 ⁸²Br-aldéhyde propionique-2,3-dibromique
 - 15 ⁸²Br-acide méthacrylique-2,3-dibromique
 - 16 ⁸²Br-nitrile propionique-2,3-dibromique
 - 17 ⁸²Br-hexane-1,2-dibromique
 - 18 ⁸²Br-propane-1,2,3-tribromique
-

Tab. 1. Bromierung von Styrol mit DDB
(0,1-m-Ansatz)

Ansatz des DDB	2	Zugabe- des Styrols	Aktivitäts- ausbeute in %	
A	K ⁸² Br, Br ₂ (0,1 m)	4	sofort	62,2
			nach 3 h	27,3
	K ⁸² Br, Br ₂ (0,1 m)	5	nach 24 h	51,9
			sofort	80,8
	K ⁸² Br, DÄHB (0,001 m), Br ₂ (0,1 m)		nach 3 h	84,3
			nach 24 h	78,1
	Na ⁸² Br, Br ₂ (0,1 m)		sofort	65,0
			nach 3 h	54,8
	Na ⁸² Br, Br ₂ (0,1 m)		nach 24 h	77,2
			sofort	90,0

Tab. 2. Bromierung von Cyclohexen mit ⁸²Br-DDB

Hydrobromid	mg Hydrobromid	Chemische		Radio-		
		Ausbeute	chemische	Ausbeute	chemische	
1	2	3	4	5	6	
		0%	0%	0%	0%	
5	Däthyl-	0	81	50		
	ammonium-	10	83	52		
	hydrobromid	50	80	58		
	(DÄHB)	100	76	74		
		150	78	75		
		(≈0,001 m)				
		200	69	67		
6		300	61	61		
		500	55	54		
		1000	39	35		
		Di-n-butyl-	50	82	65	
	ammonium-	150	78	78		
	hydrobromid	1000	55	53		
		Triäthyl-	50	78	65	
	ammonium-	150	75	73		
	hydrobromid	300	53	54		

Tab. 3. Bromierung von ungesättigten Verbindungen
mit ⁸²Br-DDB

Ausgangs-	Endprodukt	3	Chem.	Radio-
produkt	2		Ausbeute	chemische
1		0%	%	Ausbeute
				%
5	Cyclohexen	1,2-Dibromcyclohexan- ⁸² Br 12	78	75
6	Styrol	Styroidibromid- ⁸² Br 13	90	92
7	Acrolein	2,3-Dibrompropion- aldehyd- ⁸² Br 14	75	75
8	Methacryl- säure	2,3-Dibrommethakryl- säure- ⁸² Br 15	90	90
9	Acrylnitril	2,3-Dibrompropionitril- 6, 9c 16	92	84
AO	1-Hexen	1,2-Dibromhexan- ⁸² Br 17	92	81
M	Äthylbromid	1,2,3-Tribrompropan- ⁸² Br 13	95	93

Literatur

- [11] M. Michailov, H. Sornadin, *Monatsh.* 16 (1970), 295.
 [12] A. E. Fawcett, J. Russ. Phys. Chem. Ges., *Chem. Teil* 38 (1906), 211.
 [13] J. B. Dambrowski, *J. allgem. Chem. (russ.)* 24 (1954), 610.
 [14] L. A. Jannerskojn, A. P. Terentjev, *J. allgem. Chem. (russ.)* 22 (1952), 1598.
 [15] F. Ainger, *F. Anst. Mh. Chem.* 96 (1965), 1461.
 [16] J. B. Dambrowski u. a., *J. allgem. Chem. (russ.)* 32 (1962), 2278.
 [17] M. I. Sherschuk, J. B. Dambrowski, *J. allgem. Chem. (russ.)* 33 (1963), 1135.
 [18] L. P. Sokolova u. a., *J. allgem. Chem. (russ.)*, 28 (1956), 3399.